

# Trombogénesis, 1a. parte

Dra. Consuelo Rubio Poo  
Departamento de Farmacología,  
Facultad de Medicina, U.N.A.M.

La formación del coágulo dentro de los vasos sanguíneos usualmente recibe el nombre de trombosis, para distinguirla de la coagulación normal extravascular de la sangre.

En base a una evidencia morfológica, durante la década pasada se ha puesto gran énfasis en la diferencia existente entre coagulación y trombosis.

En la trombosis arterial, la masa plaquetaria forma el mayor componente y, posteriormente, el depósito de fibrina.

En la trombosis venosa, la diferencia morfológica con un coágulo formado en un tubo de ensayo es muy pequeña; por esto, se ha pensado que los sistemas de la coagulación desempeñan el papel más importante.

Estas distinciones tienen implicaciones terapéuticas muy importantes, existiendo la posibilidad de que los agentes que inhiben la agregación plaquetaria tenga un efecto especialmente significativo en la trombosis arterial. Ello permite así mismo realizar una terapia más apropiada y eficiente si se toma en cuenta el mecanismo primario afectado en los diferentes tipos de trombosis clínica.

La presente es una revisión de la literatura que abarca los factores trombogénicos y las alteraciones en los mecanismos protectores que se han identificado, ya sea experimental o clínicamente. El estímulo inicial puede ser el daño en la pared de los vasos, la agregación plaquetaria, o la activación de la coagulación sanguínea. Por otra parte, hay un número importante de mecanismos protectores, los cuales operan para prevenir la formación y el crecimiento del trombo. Los factores que dañan la pa-

red de los vasos, y por lo tanto son trombogénicos, pueden ser físicos, por elementos formados, por microorganismos, por reacciones inmunológicas o por sustancias químicas.

## Medio físicos

Experimentalmente, el daño en el endotelio es seguido por la formación de trombos; éstos se han producido por diferentes formas de traumas físicos, incluyendo: mecánico, térmico y eléctrico. Un trauma mecánico es capaz de producir trombosis arterial y venosa;<sup>1, 2</sup> la trombosis que ocurre en el sitio dañado del endotelio suele ocasionar desprendimiento de éste; pero, si la fibrinólisis se inhibe, puede producirse sin que esto ocurra. Esta forma de trauma es más importante para la génesis de la trombosis venosa que arterial, y ocurre en pacientes que tienen tejido blando dañado, fracturas o presión venosa prolongada por vendaje o yeso. En quemaduras extensas,<sup>3</sup> se ha visto daño endotelial producido por trauma térmico.

## Elementos formados

Se ha propuesto que la interacción de plaquetas con el endotelio arterial y sitios de flujo turbulento puede ocasionar daño de la capa interna de los vasos.<sup>4, 5</sup>

Las plaquetas producen enzimas proteolíticas y otros factores que aumentan la permeabilidad de los vasos. Esto mismo ocurre con los leucocitos por la liberación de enzimas lisosómicas y proteínas catiónicas, las que pueden contribuir al daño endotelial y, ulteriormente, a la agregación plaquetaria en sitios con flujo turbulento.<sup>6, 7, 8, 9</sup>

Mustard y col.<sup>10, 11, 12</sup> estudiaron los efec-

Tabla N<sup>o</sup>. 1 Factores en la formación de trombosis

Inician	Protegen
1. Daño en la pared de los vasos	1. Endotelio normal
2. Agregación plaquetaria	2. Inhibición de los factores de la coagulación.
	3. Inactivación o activación de los factores de coagulación por el hígado.
	4. Depuración de los complejos de fibrina y procoagulantes por el sistema reticulo endotelial.
3. Coagulación sanguínea	5. Sistemas locales de fibrinolisis.

tos de la corriente sanguínea en la formación de trombos; demostraron su formación, con gran proporción de plaquetas, en las paredes de la bomba extracorpórea empleada en cuyos, sobre todo en los sitios de mayor turbulencia. Mustard sugiere que los eritrocitos y las plaquetas, al chocar unas con otras y con la superficie de la bomba extracorpórea, en regiones de flujo turbulento, liberan fosfato de adenosina (ADP) que determina su agregación y adherencia. Hay publicaciones que mencionan cambios en la pared de la aorta y depósito de pequeños trombos alrededor de los orificios de bifurcación; ello sugiere nuevamente la interacción de las plaquetas con la pared de los vasos.

Mustard y col. han propuesto que la permeabilidad aumentada de los vasos, el daño endotelial y el depósito de trombos pueden contribuir en la génesis de la aterosclerosis, ya que ésta predomina en regiones con flujo alterado.<sup>13, 14</sup> Las lesiones ateroscleróticas ocasionan mayor disturbio del flujo sanguíneo y, por lo tanto, predisposición para futuros trombos. Por otro lado, la falta de integridad venosa se conoce desde hace mucho tiempo como un factor importante en el desarrollo de la trombosis.

La disminución de flujo ocurre cuando hay vasodilatación, por una obstrucción venosa, o como resultado de una baja en la

presión arterial. La vasolidatación venosa se presenta en mujeres que toman anticonceptivos o durante el embarazo, en personas de edad avanzada, pacientes que permanecen en cama por periodos prolongados después de una operación, y en enfermos con insuficiencia cardíaca congestiva.<sup>15</sup>

La estasis sanguínea no produce trombosis si no se asocia a hipercoagulabilidad o a daño endotelial. La importancia de la inmovilidad en la producción de estasis se ha demostrado en pacientes acostados. Experimentalmente, éstos retienen en sus venas por más de 60 minutos el colorante inyectado. La estasis es potencialmente trombogénica por retardar la depuración de los factores de la coagulación activados, tromboplastina y complejo soluble de fibrina por el hígado, y el sistema retículoendotelial. Esto se previene en el sujeto normal si se diluye la activación de los factores de la coagulación y se mezcla con los inhibidores. Por otra parte, la coagulación sanguínea aumenta si se asocia una acidosis local.<sup>16, 17</sup> En las mujeres que toman anticonceptivos, es probable que el componente estrogénico sea el factor más importante que afecta a los vasos sanguíneos; al parecer, ocasionando pérdida del tono del músculo liso en la capa media de los vasos; además, causa pérdida permanente de la elasticidad e hiperplasia de la íntima,<sup>18</sup> esto último demostrado a nivel ex-

perimental.

### Microorganismos

El daño vascular endotelial ocurre directamente por bacterias o por virus.<sup>3</sup> Se ha descrito invasión en la pared vascular por los microorganismos en la septicemia meningocócica y en la vasculitis debida a otras enfermedades infecciosas. Las endotoxinas de bacterias gramnegativas producen daño endotelial difuso; es probable que, mediante este mecanismo, se produzca la trombosis intravascular diseminada.

McGrath y Stewart<sup>19</sup> examinaron grandes áreas de endotelio después de una inyección de endotoxinas bacterianas en conejos, y encontraron cambios en casi todas las células vasculares.

### Inmunológico

El endotelio de los vasos puede resultar dañado durante procesos inmunológicos, por la actividad de anticuerpos directamente sobre la pared vascular, o por el material liberado de las plaquetas y leucocitos como resultado de la interacción del complejo antígeno-anticuerpo circulante que se forma.<sup>8-20</sup>

La fibrina que se deposita en los vasos glomerulares, como una manifestación de nefritis nefrotóxica cuando el animal se sensibiliza con anticuerpos directamente contra la membrana glomerular, ocasiona la formación de trombos y progresión de la lesión renal, la que se puede prevenir con anticoagulantes.<sup>21, 22</sup>

Se han observado depósitos de fibrina glomerular en varias formas de nefritis y en trasplantes de riñón, lo que sugiere su participación en la génesis de estas enfermedades.

### Sustancias químicas

Se ha visto daño endotelial en animales de experimentación después de una infusión de epinefrina,<sup>23</sup> o después de la administración de dosis tóxicas de vitamina D,<sup>24</sup> y también en personas que toman anticonceptivos.<sup>15, 25</sup>

El endotelio de los vasos se altera por el depósito de sustancias lipóidicas y, en especial, de colesterol.

### Plaquetas y trombosis

Las plaquetas contribuyen a la trombosis al adherirse y agregarse en presencia de difosfato de adenosina (ADP) u otros estímulos. Recientemente, el mecanismo por el cual el daño en el endotelio estimula la adherencia de plaquetas ha despertado interés; con ayuda de un microscopio electrónico, se ha estudiado la subestructura del subendotelio, observando que éste varía según el diferente tamaño de los vasos. Los capilares y las pequeñas venas contienen un subendotelio amorfo, el de las grandes arterias tejido elástico con microfibrillas y tejido amorfo. Las microfibrillas difieren de la cológena en su apariencia ultraestructural, su composición de aminoácidos, y su resistencia a la digestión por la colagenasa.

Las plaquetas son pequeños discos redondos u ovalados que miden de dos a cinco micras de diámetro; su concentración normal en sangre es del orden de 150 000 a 300 000 por milímetro cúbico. Los megacariocitos son células de gran tamaño de la serie granulocítica, formada en la médula ósea; se desintegran produciendo plaquetas que se liberan hacia la sangre. Cuando están en contacto con superficies húmedas, las plaquetas se transforman mediante dos pasos importantes: 1) con un dramático y rápido cambio del disco y la pared celular; desarrollando numerosos pseudópodos, o 2) con abundante estructura de filamentos que aparecen en el citoplasma y que se observan mejor en los pseudópodos.

Se presume que hay dos clases de filamentos: A-trombosteina y M-trombosteina formados por actina y miosina, respectivamente. Es difícil distinguir estas dos clases de filamentos, aunque por medio del microscopio electrónico se han logrado encontrar dos grupos: uno de 50-70 Å, y otro de 80-120 Å.

La contractilidad de las plaquetas se visualiza como consecuencia de dos sistemas monómeros de actina y miosina que se polimerizan. Este proceso se desconoce debido a que el conocimiento actual sobre los elementos que componen los filamentos de las plaquetas no es muy satisfactorio. Los filamentos parecen tomar parte en la contracción de las plaquetas; también se desconocen los mecanismos, interacción y organización de este mecanismo.

Todavía no se sabe si existen varios tipos de filamentos, si éstos constituyen un estado de polimerización, ni si hay interacción de los filamentos entre sí o con la miosina que no se ha localizado. La solución de estos problemas sería muy benéfica para el conocimiento de la fisiología de la contractilidad de las plaquetas, y una información vital en relación a los mecanismos de la función normal de ellas. Estas se adhieren en el subendotelio de venas, arterias y capilares cuando se remueve la capa del endotelio.

Para Braumgartner<sup>26, 27, 28</sup> las plaquetas sólo se adhieren en el subendotelio si existen glóbulos rojos e iones de calcio en el fluido.

Hay adherencia cuando un tratamiento deposita *a priori* cológena en el subendotelio, lo que sugiere que las estructuras con las cuales las plaquetas se adhieren están relacionadas con ella. Los eritrocitos son indispensables para que ocurra la adhesión; pero esto puede ser por el ADP que contiene y liberan, o por la viscosidad característica que le imparten a las plaquetas los plasmas ricos en glóbulos rojos.

Existe gran número de agentes biológicos que producen agregación plaquetaria y, mediante este mecanismo, contribuyen a la trombosis,<sup>29, 30</sup> estos incluyen: ADP, trombina, ácidos grasos, bacterias y virus, epinefrina, complejos antígeno-anticuerpo, colágena y otros.

#### Difosfato de adenosina (ADP)

Cuando se administran infusiones de ADP en humanos o en animales de experimenta-

ción, hay una caída rápida en la cuenta de plaquetas, seguida por una restauración de la misma; la primera se debe a la agregación y, la segunda a su desagregación.<sup>4, 31</sup> Biológicamente, el agente de agregación más importante es el ADP que proviene de las plaquetas, y es liberado cuando se exponen a otro agente agregante.<sup>29, 30</sup> En adición, el ADP se libera por hemolisis<sup>32</sup> y puede ser responsable en parte de la trombosis intravascular diseminada, complicación que puede afectar al enfermo al que se le administra sangre incompatible<sup>3</sup> y que puede ocurrir en el síndrome urémico hemolítico.

#### Trombina

Es un potente factor para la reacción plaquetaria, y forma un importante lazo entre la agregación de éstas y la coagulación sanguínea. La trombina se absorbe dentro de la fibrina durante la coagulación sanguínea, lo cual sugiere que la absorción de trombina puede interactuar con un agregante circulante de plaquetas y contribuir a que aumente y crezca el trombo.<sup>15</sup>

#### Ácidos grasos

Las sales de sodio y los ácidos grasos saturados inducen a la agregación plaquetaria,<sup>33</sup> probablemente mediante la liberación de ADP.<sup>30</sup> La infusión intravenosa de ácidos grasos produce trombocitopenia significativa en animales de experimentación, y trombosis difusa en la microcirculación.<sup>34</sup> En un estudio reciente en perros a los que se les administró ácido oleico por infusión, se produjo coagulopatía por consumo y émbolos grasos en pulmón.

#### Virus y bacterias

Las plaquetas se agregan cuando son expuestas a virus<sup>35</sup> y bacterias,<sup>3, 30</sup> toxinas de bacterias, endotoxinas, y exotoxinas.<sup>30</sup> Las endotoxinas producen agregación plaquetaria en conejos y perros, pero no en las de humanos.<sup>30</sup> El significado clínico de esta agregación por bacterias y virus es incierta; sin embargo, se han publicado casos

Tabla No. 2 Aumento en la cuenta de plaquetas

Trombocitosis	Trombocitemia
Post-esplenectomía	Policitemia vera
Post-operatoria	Mielofibrosis
Post-parto	Leucemia mielocítica crónica
Post-traumatismo	Trombocitemia primaria
Enfermedad maligna	
Enfermedad autoinmune	
Deficiencia de Fe	
Infección	
Trombocitopenia seguida	
Fisiológica por ejercicio	
Pérdida aguda de sangre.	

de trombosis intravascular diseminada en pacientes con infecciones virales o bacterianas. Esto puede iniciarse por una interacción de las plaquetas y los microorganismos.<sup>3</sup>

### Epinefrina

Esta hormona produce agregación plaquetaria *in vitro*.<sup>30</sup> *In vivo*, aumenta el número de plaquetas<sup>36</sup> y su grado de adhesividad,<sup>36</sup> e incrementa la cantidad de trombos depositados en la bomba extracorpórea.<sup>37</sup>

La epinefrina también eleva los niveles séricos de ácidos grasos libres, y puede contribuir a la agregación plaquetaria *in vivo* a través de estos mecanismos. Se desconoce el significado clínico de estos hallagos. Se ha sugerido que el "stress" emocional y físico puede contribuir a la producción del infarto de miocardio.<sup>38</sup> Durante el "stress" se liberan catecolaminas dentro de la circulación, y es posible que éstas contribuyan en la producción de la trombosis y el infarto del miocardio.

Estudios recientes, publicados en 1975 y 1976 por Hamberg y col.<sup>39, 40</sup> relacionan las prostaglandinas endoperóxidas y el thromboxaneA<sup>2</sup>, que se forma a partir del ácido araquidónico liberado de las plaquetas con la inducción y la agregación; ello, por un mecanismo independiente al ADP con plaquetas degradadas. El ácido araquidónico puede causar agregación plaquetaria<sup>39, 40</sup> sin la participación del ADP; pero

cuando se libera, incrementa los efectos de los endoperóxidos sobre éstas.

### Adhesividad

El aumento en la adhesividad plaquetaria se ha descrito en estados postoperatorios y postparto, en pacientes con padecimientos tromboembólicos venosos o arteriales, y en enfermedades de las arterias coronarias.<sup>41</sup> Sin embargo, no se ha demostrado categóricamente una relación entre el aumento en la adhesividad de plaquetas, y la formación de trombos. Hay evidencias de que las plaquetas jóvenes son funcionalmente más reactivas que las viejas<sup>41</sup> y, por lo tanto, es posible que el aumento en la adhesividad observada en pacientes con problemas trombóticos refleje el incremento en el número de plaquetas jóvenes que ocurre como consecuencia de un mayor consumo de ellas.

### Número de plaquetas y trombosis

Usando la bomba extracorpórea, Rowsel y col.<sup>42</sup> demostraron que el peso de los trombos disminuye cuando el número de plaquetas se reduce a cierto nivel crítico. Sin embargo, la trombocitopenia severa no previene la trombosis arterial.<sup>43</sup>

En gran variedad de circunstancias clínicas puede hallarse un exceso en la cuenta de plaquetas; se le da el nombre de trombocitosis. El término trombocitopenia se usa para describir un marcado y persistente aumento en la cuenta de plaquetas que ocu-

re como parte de desórdenes mieloproliferativos, con sangrado anormal y complicaciones tromboembólicas.<sup>44</sup>

En todas las circunstancias en donde aumenta la cuenta de plaquetas, ello parece deberse más a producción acelerada que a prolongación de su vida media.

Clínicamente, puede ser difícil hacer una clara distinción entre trombocitosis y trombocitemia.

### Trombocitopenia

Es una cuenta baja de plaquetas; se ha publicado que los pacientes con trombocitopenia tienen un estímulo específico para la producción de plaquetas. Los sujetos con trombocitopenia congénita tienen deficiencia tromboyética,<sup>45</sup> y en ellos, la administración de plasma normal ocasiona trombocitosis temporal. Por otra parte, sujetos con trombocitopenia clínica tienen periodos alternativos de trombocitosis.<sup>46</sup>

En la trombocitopenia inducida por diferentes sustancias tóxicas también se presenta trombocitosis.

El exceso de alcohol ingerido se asocia con trombocitopenia, seguida de elevación en la cuenta de plaquetas en los enfermos hospitalizados y en periodo de abstinencia del tóxico.

Sullivan<sup>47</sup> demostró que la trombocitopenia en alcohólicos se debe a la depresión en la maduración de los megacariocitos; y que ésta desaparece en los primeras ocho días después de suspender el alcohol. El número de megacariocitos, su maduración, y el número de plaquetas aumentan, y estas últimas cifras pueden llegar a 915 000/mm<sup>3</sup>. El plasma obtenido de sujetos alcohólicos durante la fase de trombocitopenia y almacenada a -70°C es capaz de causar aumento en la cuenta de plaquetas seis días después de su infusión; el plasma obtenido de sujetos normales no tiene este efecto. En los estudios publicados por Ogston y col.,<sup>48</sup> ocurre un periodo de trombocitosis entre los días 10 y 17 después de discontinuar la terapia con metrotexate; sobre todo al infundir citrovorum cuando

existe un estado latente de deficiencia en ácido fólico. Muchas publicaciones han documentado trombocitosis con la terapia de vinblastina y vincristina. Robertson y col.<sup>49</sup> inyectaron vincristina por vía intraperitoneal a la rata albina Wistar, y encontraron un marcado aumento en la cuenta de plaquetas cinco días después. Otros estudios efectuados en perros, ratas y conejos<sup>50</sup> revelaron trombocitopenia por sangrado, por transfundir sangre pobre en plaquetas, o al inyectar suero antiplaqueta, lo que es seguido de trombocitosis. En ocasiones, se ha observado aumento en la cuenta de plaquetas después de la inyección de suero o plasma de donadores trombocitopénicos.

Las complicaciones de la trombocitosis pueden presentarse como: infarto de miocardio, problemas tromboembólicos y trombosis en el sistema nervioso central.

*(Continuará en el próximo número)*

### Bibliografía

1. TS'AO, C.H.: Graded endothelial injury of the rabbit aorta with special reference to platelet deposition. Arch. Pathol. 90: 222-229, 1970.
2. TS'AO, C.H. y Spaet, T.H.: Ultramicroscopic changes in the rabbit inferior vena cava following partial constriction. Amer. J. Pathol. 51: 257-174, 1967.
3. McKay, D.G.: Disseminated intravascular coagulation. An intermediary mechanism of disease. Harper (Hoeber), Nueva York 1965.
4. Jorgensen, L., Rowsell, H.C., Hoving, T., Glynn, M.F. y Mustard, J.F.: Adenosine-diphosphate induced platelet aggregation and myocardial infarction in swine. Lab. Invest. 17: 616-644, 1967.
5. Mustard, J.F. y Packham, M.A.: Thromboembolism: A manifestation of the response of blood to injury. Circulation. 42: 1-21, 1970.
6. Robert, B., Szigeti, M. y Robert, L.: Release of electrolytic activity from blood platelets. Nature (Londres) 225: 1248-1249, 1970.
7. Nachman, L., Weksler, B., y Ferris, G.: Increased vascular permeability produced by human platelet granule cationic extract. J. Clin. Invest. 49: 274-281, 1970.
8. Packham, M.A., Nishizawa, E.E. y Mustard, J.F.: Response of platelets to tissue injury. Biochem. Pharmacology. Spec. Suppl. pp. 171-184, 1968.
9. Packham, M.A., Rowsell, H.C., Jorgensen, L. y Mustard, J.F.: Localized protein accumulation in the wall of the aorta. Exp. Mol. Pathol. 7: 214-232, 1967.
10. Mustard, J.F.: Hemostasis and thrombosis. Semin. Hematol. 5: 91-106, 1968.
11. Murphy, E.A., Rowsell, H.C., Downie, H.G., Robinson, G.A. y Mustard, J.F.: Encrustation and atherosclerosis. The analogy between early lesions and deposits which occur in extracorporeal circulation. Cann. Med. Ass. J. 87: 259-274, 1962.
12. Mustard J.F., Murphy, E.A., Rowsell, H.C. y Downie, H.G.: Factors influencing thrombus formation in vivo. Amer. J. Med. 33: 621-647, 1962.
13. Mustard J.F., Packham, M.A., Rowsell, H.C. y Jorgensen, L.: The role of thrombogenic factors in atherosclerosis. Ann. N.Y. Acad. Sci. 149: 848-859, 1968.
14. Mustard, J.F., Rowsell, H.C. y Murphy, E.A.: Thrombosis. Amer. J. Med. Sci. 248: 649-496, 1964.
15. Baugartner, H.R.: Platelet interaction with vascular structures. Proc. Int. Soc. Thrombo. Haemost. 2nd. Cong. 1971.
16. MacLachlin, A.D. MacLachlin, J.A., Lory, T.A. y Rowling, E.G.: Venous stasis in the lower extremities. Ann.

- Surg. 152: 678-685, 1960.
17. Stanton, J.R., Freis, E.D. y Wilkins, R.W.: The acceleration of linear flow in the deep veins of the lower extremity of man by local compression. *J. Clin. Invest.* 28: 533-558, 1949.
  18. Wood, E.J.: Efectos cardiovasculares de los anti-conceptivos orales. *Conceptos Modernos sobre Enfermedades Cardiovasculares.* 41(8): 45-48, 1972.
  19. McGrath, J.M. y Stewart, J.G.: The effects of endotoxin on vascular endothelium. *J. Exp. Med.* 129: 833-839, 1969.
  20. Mustard, J.F., Evans, G., Packham, A.M. y Nishizawa, E.E.: The platelet in intravascular immunological reactions. *Cell Humoral Mech. Anaphylaxis Allergy. Proc. Int. Symp. Can. Soc. Immunol.* 3rd. pp. 151-163, 1969.
  21. Vassalli, P. y McCluskey, R.T.: The pathogenic role of fibrin deposition in immunologically induced glomerular nephritis. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 116: 1052-1062, 1964.
  22. Vassalli, P. y McCluskey, R.T.: The coagulation process and glomerular disease. *Amer. J. Med.* 39: 179-183, 1965.
  23. Shimamoto, T.: The relationship of edematous reaction in arteries to atherosclerosis and thrombosis. *J. Atheroscler. Rev.* 3: 87-102, 1963.
  24. Constantinides, P. y Chakravert, R. N.: Rabbit arterial thrombosis production by systemic procedures. *Arch. Pathol.* 72: 197-208, 1961.
  25. Irey, N.S., Manion, W.C. y Taylor, H.B.: Vascular lesions in women taking oral contraceptives. *Arch. Pathol.* 89: 1-8, 1970.
  26. Bonnar, J., Prentice, C.R., McNichol, C.P. y Douglas, A.S.: Hemostatic mechanism in the uterine circulation during placental separation. *Brit. Med. J.* 1: 564-567, 1970.
  27. Brogstrom, S., Gelin, S. E. y Zederfeldt, B.: The formation of vein thrombi following tissue injury: An experimental study in rabbit. *Acta Chir. Scand. Suppl.* 247: 1-36, 1959.
  28. Serman, M. B., Baumgartner, H. R. y Speat, T. H.: The subendotelial microfibril and platelet adhesion. *Lab. Invest.* 24: 197-186, 1971.
  29. Holmsen, H., Day, H.F. y Stormorken, H.: The blood platelet release reaction. *Scand. J. Hematol. Suppl.* 80: 1-26, 1969.
  30. Mustard, J.F. y Packham, M.A.: Factors influencing platelet fuction adhesion release and aggregation. *Pharmacol. Rev.* 22: 97-187, 1970.
  31. Born, C.V.R. y Cross, M.J.: Effect of adenosine diphosphate on the concentration of platelets in circulating blood. *Nature (Londres)* 197: 974-976, 1963.
  32. Gaarder, A., Jonsen, J., Laland, S., Hellem, A.J. y Owren, P.A.: Adenosine diphosphate in red cells as a factor in adhesiveness on human platelets. *Nature (Londres)* 192: 531-532, 1961.
  33. King, E.G., Weily, H.S., Genton, E. y Ashbaugh, D.G.: Consumption coagulopathy in the canine oleic acid model of fat embolism. *Surgery.* 69: 533-541, 1971.
  34. Zbinden, G.: Lauric acid-induced thrombocytopenia and thrombosis in rabbits. *Thromb. Diath. Haemorrh.* 18: 57-65, 1967.
  35. Jeushalmy, Z., Kohn, A. y Vriés, A.: Interaction of myxoviruses with human blood platelets *in vitro*. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 106: 462-466, 1961.
  36. McClure, P.D., Ingram, G.J.C. y Vaughan-Jones, R.: Platelet changes after adrenalin infusions with and without adrenaline blockers. *Thromb. Diath. Haemorrh.* 13: 136-139, 1965.
  37. Rowsell, H.C., Hegardt, B., Downie, H.C., Mustard, J.F. y Murphy, E.A.: Adrenaline and experimental thrombosis. *Brit. J. Haematol.* 12: 66-73, 1966.
  38. Pearson, H.E.S. y Joseph, J.: Stress and occlusive artery disease. *Lancet.* 1: 415-418, 1963.
  39. Hamberg, M., Svensson, J. y Samuelsson, B.: Thromboxanes: a new group of biologically active compounds derived from prostaglandin endoperoxides. *Proc. Nat. Acad. Sci.* 72: 2994-2998, 1975.
  40. Malmsten, C., Hamberg, M., Svensson, J., y Samuelsson, B.: Physiological role of an endoperoxide in human platelets: Hemostatic defect due to platelet cyclo-oxygenase deficiency. *Proc. Nat. Acad. Sci.* 72: 1446-1450, 1975.
  41. Murphy, E.A. y Mutsard, J.F.: Coagulation tests and platelet economy in atherosclerosis and control subjects *Circulation* 25: 114-125, 1962.
  42. Rowsell, H.C., Hegardt, B., Dodds, J. y Downie, H.G.: Thrombus formation in thrombocytopenic swine. *Fed. Proc. Fed. Amer. Soc. Exp. Biol.* 24: 154, 1965.
  43. Hirsh, J., O'sullivan, E.F., Gallus, A.S. y Gilford, E.J.: Arterial thrombosis in a patient with chronic thrombocytopenia. *Med. J. Aust.* 2: 1304-1306, 1969.
  44. Epstein, E. y Goedel, A.: Hamorrhagische thrombocytamie bei vascularer Schurmpmilz. *Virchows. arch. Pathol. Anat. Physiol.* 293-233, 1934.
  45. Schulman, H., Pierce, M.L., Lukens, A. y Currimboy, Z.: Studies on thrombopoiesis. I. A factor in normal human plasma required for platelets production; chronic thrombocytopenia due to its deficiency. *Blood.* 16: 943, 1960.
  46. Ogston, D., Dawson, A.A.: Thrombocytosis following thrombocytopenia in man. *Postgrad. Med. J.* 45: 754, 1969.
  47. Sullivan, L.W.: Effect of alcohol on platelet production, in platelet kinetics, (ed.) by J.M. Paulus, P. 247 North Holland Publishing, Co. 1972.
  48. Ogston, D., Dawson, A.A. y Phillip, J.F.: Methotriexate and the platelets count. *Brit. J. Cancer.* 22: 244, 1968.
  49. Roberston, J.H., Crozier, E.H. y Woodend, B.E.: The effect of vincristine on the platelet count in rats. *Brit. J. Haematol.* 19: 331, 1970.
  50. Cohen, P. y McCoombs, H.L.: Platelets and atherogenesis. *Brit. J. Exp. Pathol.* 48: 346, 1967.